

食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会

清涼飲料水部会 第3回会合議事録

1. 日時 平成21年3月13日（金） 10:00～11:40

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

(1) 清涼飲料水中の化学物質（クロロホルム・ブロモジクロロメタン、ジブロモクロロメタン、プロモホルム、総トリハロメタン）の規格基準改正に係る食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

千葉座長、安藤専門委員、太田専門委員、渋谷専門委員、長谷川専門委員、広瀬専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、畑江委員、本間委員

(事務局)

栗本事務局長、北條評価課長、猿田評価調整官、関谷課長補佐、平原評価専門官、小林技術参与

5. 配布資料

資料1 トリハロメタン4物質の食品健康影響評価結果

資料2 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価
番号20 クロロホルム（案）

資料3 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価
番号22 ブロモジクロロメタン（案）

- 資料 4 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価
番号 2 1 ジブロモクロロメタン (案)
- 資料 5 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価
番号 2 3 ブロモホルム (案)
- 資料 6 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価
番号 2 4 総トリハロメタン (案)
- 参考資料 1 ベンチマークドース (BMD) アプローチを用いた評価について
- 参考資料 2 ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き

6. 議事内容

○千葉座長 時間になりましたので、ただいまから、第3回「化学物質・汚染物質専門調査会 清涼飲料水部会」を開催いたします。

本日は、専門委員6名が出席しております。

食品安全委員会からは、見上委員長はちょっと遅れるというお知らせがありましたが、小泉委員、長尾委員、畑江委員、本間委員に御出席いただいております。皆さんどうもお忙しいところ、ありがとうございます。

それでは、議事に入ります。

本日の議事は、議事次第にありますように、清涼飲料水に係る化学物質クロロホルム、ブロモジクロロメタン、ジブロモクロロメタン、ブロモホルム、総トリハロメタンの食品健康影響評価についてとなっております。

では、事務局から、配付資料の確認をお願いいたします。

○平原評価専門官 配付資料の確認をさせていただきます。

議事次第、座席表、専門委員名簿。

資料1は、トリハロメタン4物質の食品健康影響評価結果。

資料2は、クロロホルムの評価書(案)。

資料3は、ブロモジクロロメタンの評価書(案)。

資料4は、ジブロモクロロメタンの評価書(案)。

資料5は、ブロモホルムの評価書(案)。

資料6は、総トリハロメタンの評価書(案)。

参考資料1は「ベンチマークドース(BMD)アプローチを用いた評価について」。

参考資料2は「ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き」となっております。

以上です。

○千葉座長 よろしいでしょうか。不足はございませんか。

それでは、議事次第に従いまして、議事を進行させていただきます。

議事（１）清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価について、新規物質としてトリハロメタン４物質と総トリハロメタンの審議を行います。これらの評価書については、小グループのメンバーで議論をいただき、事前に部会の先生方に御確認いただいておりますので、今日は食品健康影響の評価の考え方を中心に審議をいただきたいと思います。

まず、トリハロメタン４物質について、事務局から評価の概要説明をお願いいたします。

○平原評価専門官 評価の概要について説明させていただきます。

まず、横紙になっております資料１を御覧ください。こちらにトリハロメタン４物質の評価結果をまとめております。

ここにありますように、ヒトへの発がん性は、クロロホルムは可能性あり、プロモジクロロメタンは可能性が否定できないということで、この２つにつきましては、発がん物質として評価を行っております。

その下のジブromoklorometanとプロモホルムについては、発がん性はあるとは言い難いということで、非発がん物質として評価を行っております。

遺伝毒性の関与につきましては、クロロホルム、プロモジクロロメタンはないと考えられ、ジブromoklorometanとプロモホルムはあると判断できないということで評価を進めております。

２ページ目の「トリハロメタン４物質の評価の流れ」を御覧ください。この４物質の評価の流れについて書いております。

まず、クロロホルムとプロモジクロロメタンの２種類の発がん物質としての評価についてです。

一番後ろの参考資料２の発がんのガイドラインですが、「ヒトに対する経口発がんリスクの評価に関する手引き」を平成 20 年 9 月 2 日にこの専門調査会で決定しております。一番後ろのページに評価手順を書いております。これに当てはめて、今回発がん物質について評価を行っております。

一番左の「発がん性に対する遺伝毒性の関与がない」というところで、このクロロホルムとプロモジクロロメタンについて評価を行っております。

クロロホルムについては、発がん性で「ヒトに対して発がん性を有する可能性あり」ということで、遺伝毒性の関与を見たところ、(I) の、関与がないということで、発がんに対する TDI を算出するというようになっております。

ただ、ここで算出しようと試みましたが、発がんに関する適切な NOAEL を得ることは、今回のデータからは困難でした。ということで、このガイドラインに沿って、NOAEL 等が求められない

場合は、ベンチマークドース法を検討することになっておりまして、ベンチマークドースアプローチとを行い、ラットの発がん性試験の、腎発がんからベンチマークドース 105mg/kg 体重/日が得られ、種差 10、個体差 10 の発がん性の不確実係数として 1～10 を考慮し、TDI を 100～1,050 μ g/kg 体重/日としております。

もう一点、前回のガイドラインで発がんとは非発がんについては、独立して評価を行うことになっており、非発がん性についても独立して評価を行いました。

その結果、クロロホルムは、イヌの 7.5 年間の経口投与試験から、ALT の増加、肝臓の影響を見て、LOAEL 12.9mg/kg 体重/日、TDI 12.9 μ g/kg 体重/日が得られております。今回、LOAEL しか得られなかったということで、ベンチマークドースについて検討し、ベンチマークドースとして 1.0 mg/kg 体重/日、TDI として 10 μ g/kg 体重/日となっております。

これがクロロホルムの評価の流れでございます。

続いて、プロモジクロロメタンにつき、同様に発がん物質ということで、ヒトに対して発がん性を有する可能性があり、遺伝毒性の関与はない。TDI の算出を試みたけれども、強制経口投与で発がん性は認められていたが、飲水投与や混餌投与試験では発がん性が認められていませんでしたので、清涼飲料水として評価する場合、強制経口投与試験から TDI を算出することは、定量的評価としては不適だという判断で、発がん性からの TDI は求めることは難しかったとしています。

そこで非発がんについて検討したところ、ラット 2 年間の混餌投与試験から肝毒性で LOAEL として 6.1 が得られています。

その下のところで、今回の評価書では TDI まで求めておりませんので、LOAEL までで止めております。

その横の方で LOAEL でしたので、ベンチマークドース法を検討して、ベンチマークドースは 0.78 で、種差と個体差の 10 と 10 の 100 の不確実係数で徐して、TDI を 7.8 としております。

これがクロロホルムとプロモジクロロメタンの評価の流れです。

その下のジプロモクロロメタンとプロモホルムについては、非発がん物質ということで、ジプロモクロロメタンについては、一般毒性のラット 90 日間の強制経口投与試験から、肝臓の病理学的損傷、NOAEL 21.4mg に、亜急性試験毒性の 10 も追加して、TDI を 21.4 μ g としております。

プロモホルムにつきましても、肝細胞空胞形成の増加ということで、これも NOAEL 17.9mg が得られ、これも亜急性毒性試験の 10 を追加して、TDI が 17.9 μ g となっております。

これが小グループでまとめていただいた 4 物質の評価の考えでございます。

あと 1 点、先ほどからベンチマークドースを今回試みたと言っていますが、最後から 2 ページ目の参考資料 1 を御覧いただけますでしょうか。

こちらに1枚紙で、今回ベンチマークドースアプローチを用いた評価について、清涼飲料水の評価に係る化学物質を対象として、こういう考え方で今回ベンチマークドースを試みましたということを書いています。

従来、清涼飲料水に係る化学物質の安全性評価においては、毒性データによる NOAEL または LOAEL が得られる場合には、これらを用いて TDI の設定を行ってきました。一方、LOAEL のみ得られる場合には、LOAEL を用いるか、あるいは海外で既に使用されている BDM アプローチを用いて TDI の設定を行ってきました。

今まで EPA とかで計算したものについては、この部会でも使用してきましたが、今回 EPA のソフトを使って、この小打ち合わせで自ら計算して行ったということです。

ベンチマークドースアプローチとは、用量反応相関性に適切なモデルを当てはめて、一定の毒性発生率等（通常 10%）を示す投与量の信頼限界（通常 95%）下限値を求めるものである。この値は BMDL₁₀ として表記され、経験的に NOAEL に近似した値になると考えられており、TDI を算定するために不確実係数を適用するための出発点（POD: point of departure）として用いられております。この BMDL₁₀ を POD として用いた場合は、LOAEL を用いた際に適用される追加の不確実係数の必要がなくなる。

もう一つは、実験・研究に用いたサンプル数や用量依存性に関しての統計学的情報量が含まれており、実験における設定用量で規定される LOAEL や NOAEL よりも、毒性発言の真の閾値を反映していると考えられております。従って、用量依存性のある結果において、NOAEL が得られないときの代用として使用する以外にも、用量設定の公比が大きく、過小値となるような NOAEL が得られている場合にも、より現実的な POD を求めるために使用することも可能である。近年では、EPA の IRIS とか WHO の飲料水水質ガイドラインにおいても BMDL₁₀ が用いられてきているという経緯がございます。

このことから、清涼飲料水に係る化学物質の評価においては、根拠となる実験データから NOAEL が得られず、LOAEL のみ得られた場合、あるいは用量依存性から判断して、明らかに低い NOAEL が得られている場合のうちで、ベンチマークドースを算出するための適切な用量反応関係が得られる場合には、TDI の設定に当たって最もフィッティングのよいモデルを用いて BMDL₁₀ を計算して、POD としての採用を考慮することとするということを得まして、今回、BMDL₁₀ を計算してみました。

今日は、この評価の流れとともに、ベンチマークドースを今回初めて導入することについて、先生方に御意見等を伺いたいと思っております。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。事務局から全体的な評価の流れについて説明していただきまして、今、平原さんがおっしゃいましたように、今日の論点としては、大きく2つあります。1つは、評価の流れ、考え方の確認。もう一つは、ベンチマークドースアプローチを用いた評価を導入するに当たって、それを用いることの妥当性を含めた考え方を整理するということになると思います。

まず、評価の流れ、考え方について、評価書の健康影響評価に沿って確認していきたいと思えます。

それでは、発がん物質として評価し、ベンチマークドースアプローチによる評価を使って、クロロホルムとプロモジクロロメタンを合わせて、評価の流れ、根拠について、評価書の健康影響評価に沿って、事務局から説明をお願いいたします。

○平原評価専門官 クロロホルムとプロモジクロロメタンについて、食品健康影響評価のところで簡単に説明させていただきます。先ほども説明しましたので、ポイントだけ話させていただきます。

クロロホルムの評価書の27ページを御覧ください。

「Ⅲ. 食品健康影響評価」の9行目です。発がん性について、今回発がん性を有する可能性があるとしている根拠について説明させていただきます。

実験動物においては、非発がん影響は肝臓や腎臓で認められていて、発がん性については、ラットの78週間の強制経口投与試験及び104週間の飲水投与試験において腎臓がんが認められて、マウスの78週間及び80週間の強制経口投与において腎腫瘍と肝細胞がんが誘発されています。また、この発がん試験に用いられた組織サンプルを再検査した結果、雌ラットで肝臓腫瘍の発生が増加して、雌雄のマウスで悪性リンパ腫の発生が増加している。

IARCでは、グループ2Bに分類されているということです。一方、疫学研究においては、塩素消毒された飲料水とがん（主に膀胱がん）との間に弱い相関性が認められているということで、クロロホルムについては、ヒトに対して発がん性を有する可能性があるとしております。

19行目からですけれども、今回遺伝毒性は陰性であるとしているためにTDIの設定が可能であると判断しております。

次に、発がんに関するTDIの算出です。こここのところでベンチマークドースアプローチを用いて、先ほどお話ししましたラットの28ページの3行目までの間、発がんによるTDIをベンチマークドースで求めたことを書いております。

一方、非発がんのTDIですけれども、28ページの4行目から、用量の設定根拠について書いています。

最も低い用量での影響は、雌マウスの3週間の強制経口投与試験の病理変化であり、この試験に

よる NOAEL は 10 でありました。次に低い用量での影響は、イヌを用いた 7.5 年間の経口投与試験における ALT 増加及び肝臓の脂肪性嚢胞の増加であって、LOAEL が 12.9mg/kg 体重/日でありました。

これら 2 つの試験は、両方とも近接した値ということで、前者は 3 週間の亜急性毒性試験、後者は慢性毒性試験ということで、TDI の設定根拠としては、慢性毒性試験を採用することが適切であると判断し、イヌの慢性毒性試験に基づいて、先ほどお話しした TDI を設定したということにしております。

16 行目ですが、ベンチマークドースは、約 1.2 となり、これを週 7 日投与に換算した場合 1.0mg/kg 体重/日となり、種差、個体差の不確実係数 100 を除して、TDI としては 10 μ g にしております。

以上のことから、発がん性と非発がん性の毒性から得られた TDI を比較したところ、非発がん毒性に基づく TDI の 10 は、発がんから得られた TDI よりも低い値になる。

以上のことから、TDI の設定については、非発がん性の毒性に基づくこととして、統計学的に質が保証される BMD 法から得られた値を採用することが適切であるということで、BMD の値を最終的な結果としております。

今回 LOAEL よりも BMD 法が信頼できるという観点から、評価書は（案）としていますが、この考え方についても、後ほど御意見をいただきたいと思っています。

プロモジクロロメタンについても、評価書 21 ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価」で、根拠についてお話をさせていただきます。

21 ページの 15 行目です。これについても、発がん性を有する可能性がありとしている根拠は、ラット及びマウスの 2 年間の強制経口投与試験で、腎のがんが見られている。

22 ページの 1 行目では、肝細胞腺腫及び肝臓細胞がんが雌マウスで見られている。IARC においては、ヒトに対する発がん性の証拠は不十分であるが、動物に対する発がん性の証拠は十分として、グループ 2B に分類されています。

しかし、ここで認められている発がん性は、強制経口投与によるもので、ヒトの経口暴露様式に従った飲水投与や、マイクロカプセルに封入した混餌投与試験では、発がん性は認められていなかったことから、通常の経口暴露による発がん性の可能性は低いと考えております。

遺伝毒性試験については、関与がなしと考えていますが、その根拠としては、in vitro 試験では明瞭な陽性反応は認められていなくて、in vivo 試験ではラット骨髄の染色体異常試験において陽性の結果が 1 つ報告されているけれども、マウス及びラットを用いた複数の小核試験では陰性であった。

以上のことから、現時点においては、プロモジクロロメタンに遺伝毒性があるとは判断できない

としております。

17 行目から、経口発がんリスク評価の手順に従って、TDI の算出を行いました。強制経口投与の結果からは発がん性の評価は難しいということで、22 行目から、非発がんの設定根拠を書いています。

各種の毒性試験において最も低い NOAEL は、ラットの 52 週間の飲水投与における NAG 及び尿タンパクの上昇で、そのときの NOAEL は 4.4 でした。しかし、この試験は要旨のみの報告で、詳細な試験内容が記載されていないために、得られたエンドポイントはバイオマーカーとしては鋭敏な指標でありましたが、TDI を設定するためのエンドポイントとしては、毒性学的根拠に乏しいと考えられました。このことから、ラットを用いた 2 年間の混餌投与試験における雄の肝障害については、LOAEL 6.1mg/kg 体重/日が報告されているけれども、NOAEL は得られませんでした。

そこで、この試験データを基に TDI を設定するために、LOAEL、NOAEL よりも信頼性が保証できると考えられているベンチマークドース法の算定を行って、結論的には 0.78 となりました。

33 行目ですが、この 0.78 は LOAEL の約 10 分の 1 であるとともに、飲水投与試験の尿検査に対する影響指標の NOAEL よりも低いものであった。したがって、このベンチマークドースの 0.78 を TDI の設定の出発点とすることが最も適切であると考えられ、TDI を 7.8 と算出しました。

以上が、クロロホルムとプロモジクロロメタンの設定の根拠になります。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。今、御説明いただきましたように、クロロホルムはヒトへの発がんの可能性があり、プロモジクロロメタンは発がん性の可能性が否定できないという表現になっておりましたが、その点はそれでよろしいでしょうか。もし御意見がありましたら、お願いいたします。

今のクロロホルムの方は、資料 2 の 27 ページの 18 行目ですね。発がん性を有する可能性がある物質と考えられる。

プロモジクロロメタンの方は、資料 3 の 22 ページの 13 行目にかけて、発がん性の可能性は否定できないと考えているわけですが、御意見ありますか。よろしいですか。

そうしましたら、その次に考えることとしては、遺伝毒性については関与はないと考えられるとされていますけれども、これでよろしいでしょうか。プロモジクロロメタンは、in vivo で染色体異常試験で陽性であり、遺伝毒性が判断できないとあるんですけれども、発がんの手引きの 2 の不確実にならなくてよろしいでしょうか。参考資料 2 の一番後ろの図です。評価手順というものがあって、真ん中にしなくてもよいのでしょうかということですが、太田先生、いかがでしょうか。

○太田専門委員　ブロモジクロロメタンの方は、15 ページの「⑥遺伝毒性試験」を見ていただいた方がよくわかるかと思えます。

まず、9 行目のところに1つ陽性の報告があるんですけども、ラットにおける *in vivo* 染色体異常試験では、腹腔内投与では弱い陽性の結果が得られているんですが、経口投与では陰性であります。

この1つの陽性の報告は、90年に日本のある大学からの報告からですが、トリハロメタン4種類全部やって、すべて陽性だという報告なんです。クロロホルムも陽性になっております。陽性は1つの報告だけで、特にクロロホルムに関しては、膨大な陰性の結果がほかにあります。そうすると、この4種類が全部陽性という信頼性はどのぐらいかというのが疑問にありますけれども、かといって無視もできないというところなんです。しかも、ほかのものは経口投与でも陽性だったんですけども、ブロモジクロロメタンは経口投与で陰性であって、一番弱いということで、特に *in vitro* でそういった染色体異常誘発性が報告されていませんで、これに *in vivo* の陽性を当てはめるのはどうかと思ひまして、これは総合的に見て、遺伝毒性は陰性であるとしていいのではないかと思っております。

○千葉座長　ただいま太田先生から御意見をいただきまして、遺伝毒性については関与はないと考えられるでよろしいでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○千葉座長　それでは、次に進みます。

TDI 設定についてですが、ベンチマークドース法を用いることについて、部会としての考え方、妥当性を整理しておきたいと思ひます。この方法については、海外などでどの程度オーソライズされているものなんでしょうか。このごろよく文献などで BMD は出てくるんですけども、その辺の事情、状況について、広瀬先生、説明していただけますか。

○広瀬専門委員　オーソライズという点というのは、必ずしも公的な文書で方針として示したという文章はないと思ひます。ただ、例えば WHO のガイドラインの TDI をつくるときに、以前のバージョンですと、アルタネイティブという代替法という感じでベンチマークドースを使うというのは記述されていますし、IPCS の 91 年と 94 年の EHC の黄色い方にも、NOAEL の代わりとして使う。方法としては、広く知られている方法であります。

ただ、実際に使われ始めているのは、やはり 2000 年以降ぐらいで、EPA の評価書とか、多分それに基づいてつくられているだろう WHO の飲料水の TDI 設定のときに、特にこの第 3 版の補追が出た後の物質には、よく使われてきています。

あと、一般毒性ではないんですけども、2005 年の JECFA での発がん物質の POD として、ベ

ベンチマークドースをマルチステージモデルとかの代わりに使うといったことが行われていますし、まだフィックスしていませんが、今、IPCS の EHC のドラフトの段階なんですけど、そういったベンチマークドースの使い方に対するガイダンス的な文章は制作中であるということを知っています。実際に EFSA の方でも、幾つかの遺伝毒性発がん物質について、ベンチマークドース手法を使っています。ただ、こちらはマージン・オブ・エクスポージャーのために使っているということで、必ずしも VSD とかの基準値のために使われているものではありませんが、ただ、ベンチマークドース手法そのものの利用は最近増えてきているのは、たしかだと思えます。

○千葉座長 ありがとうございます。

資料 1 の 2 枚目のクロロホルムとブロモジクロロメタンを見ますと、非発がん性の方で LOAEL から求めた TDI とベンチマークドースで求めた TDI は、一致はしていませんが、12.9 と 10 で非常に近いんですね。そうすると、この委員会としては、BMD の使い方を従来どおりの LOAEL から求めたものの値が近いから、それを支持するという使い方をした方がいいのか。あるいは先を見越してというか、BMD で設定した TDI をこの委員会としての TDI にするのか。その辺はどうなんですか。

長谷川先生、どうぞ。

○長谷川専門委員 非常に難しい質問だと思います。個人的には、従来の LOAEL で求めた TDI とほぼ同じ値が出ていますので、しかも、その数値が多分水道水質の基準値か何かの基になっているのではないかと思います。ほぼ同じ値が出ている場合については、必ずしも変更する必要はないのではないかなと思います。

結局、LOAEL というのが最小毒性発現量ということなんですけど、LOAEL のところで実際にどのぐらい毒性が出ていたか。ほんのちょっとしか毒性が出ていない場合だと、LOAEL とベンチマークドースそのものが余り数字として変わらないことになるんですけど、ある程度 LOAEL で毒性が出ていると、その 10 分の 1 くらいが NOAEL に近い値になる。この場合は、そういう結果であろうと思います。

○千葉座長 ほかに御意見はどうでしょうか。

そうすると、委員会としては、従来どおりの TDI 設定をして、BMD を使った場合にはこのぐらいになりますと、サポート的に BMD を使っていくという方針でしょうか。

○長谷川専門委員 この場合はそれでいいのではないかとということで、いつもそういうことにする必要はないと思います。ほかの先生方の御意見をお伺いしたいです。

○千葉座長 それから、ブロモジクロロメタンの方を見ますと、TDI が LOAEL からだと 6.1 で、BMD からだと 7.8 で、似てはいるんですけども、こちらの場合には BMD の方がちょっと高い。

クロロホルムの場合には、BMD からの方がちょっと低い。その辺なんだなという検討はつくので、そうすると、その物質の文献とかいろいろなものを考え合わせて、各物質について従来どおりの LOAEL あるいは NOAEL から出すのか、BMD から出すのか、物質ごとで選択した方がよろしいということでしょうか。

○長谷川専門委員 ほかの先生方の御意見を伺いたいです。

○千葉座長 いかがでしょうか。

どうぞ。

○北條評価課長 逆に別の観点から、広瀬先生と長谷川先生に質問をしたいんですが、参考資料 1 の 30 行目でございますけれども「最もフィッティングのよいモデルを用いて BMDL₁₀ を計算し」というくだりがございますね。

一方で、プロモジクロロメタンの評価書（案）の 22 ページの脚注を見ますと「EPA BMDS version2.0 において最もフィッティングのよかった Quantal-Linear モデルを用い」というくだりがございます。

要は、このモデルを使っていることの妥当性というのがどのぐらい検証されているのかということところがちょっと気になっていまして、もしこの BMD というものを食品安全委員会としても採用していくということになると、やはりその辺のところも妥当だということを見ておかないと、EPA が使っているからいいんだということには多分ならないだろうなと思っています。その辺のところがあるのぐらいオーソライズというのか、一般的に妥当だと思われるのかということところを少し教えていただきたいなと思っています。

○千葉座長 広瀬先生、お願いします。

○広瀬専門委員 確かにその辺のオーソライズは難しいところです。そのやり方自体についても、多分 IPCS の方で EHC でドラフトをまとめて、そういう文章の中で使われている。

今回のよかったという使い方も、EPA の方にマニュアルというか、ガイドラインがありまして、この数字がこのパラメータ以下だったらこっちという、系統順に従って選んでいった結果、これを選択できたということになります。

このようにきれいにいくときはいいんですけれども、難しいときはどのモデルを使うというのは、統計学にかなり精通した使い方と、生物学的な妥当性も加味しなければいけないので、確かに少しその辺は統一したやり方をビジットな意味でやるというのは、確かに難しいところは残っています。

その意味で、この議論ではないんですけれども、EFSA でベンチマークドースはどのモデルを使うかということについては、ちょうど今、どういう使い方がいいという議論をしているところではあります。新しい方法として、幾つかのモデル、例えばこういう EPA のやり方ではなくて、4つ

か5つのモデルを平均して、平均というのは、単純平均ではなくて、近いものはウェートを高く、離れているものはウェートを低くしたものを一気にやれるというプログラムも今、開発されています。それも今、使おうという状況でありますので、そういう意味では、細かいレベルでいうと、多少数字をフィックスするためのオーソライズというのは、EPAの間ではもうこれでやると決まっていますけれども、国際的には今はまだ完全ではないという状況です。

○北條評価課長 今の御説明を踏まえて、BMD というものの値をもって設定するのか。あるいは従来のように LOAEL をもって、BMD は参考というか、補強するものとして使うのかというところを少し決めていただければと思います。

○千葉座長 事務局の方で求めた BMD からの TDI は、EPA のソフトを使っているんですね。

○平原評価専門官 はい。

○千葉座長 そうすると、今までは EPA が圧倒的に多く使われていたのかもしれないけれども、今後は EPA 以外のものも複数出てきそうだと思います。

○広瀬専門委員 ただ、やはりこれをやっている人たちは、1つはオランダのグループがありますし、あともう一つは、新しいモデルを開発したのは、FDA だった人です。勿論みんなで共通して、同じような値が出るように、今は調整しているという話は聞いています。

だから、モデルが違ったからといって、違った値が出てくるということにはならないと思います。ただ、その使い方とか、使うためのポリシーとかという時点での整合性は、国際的にはこれからハーモナイズしていく必要があるのかなというところではあります。

○千葉座長 では、そういう状況を踏まえて、この委員会としては、TDI 設定はどのようにしていくか。やはり委員会としてのコンセンサスが必要だと思いますので、御意見をいただきたいと思います。

○広瀬専門委員 私から言うのもあれなんですけれども、例えば従来よく使われる LOAEL から NOAEL は 10。この場合は、たしか 10 なので、そういう意味で違わないのであれば UF を使って、例えば 2 とか 3 とかになるような感じの BMD が出るときがあるんです。そのときは、やはりこれにするとかというのはおかしいので、そういうときはベンチマークドースを使った値にするとかというのは、個人的には案として考えます。

○千葉座長 ほかの先生方、御意見はいかがでしょうか。

長谷川先生、どうぞ。

○長谷川専門委員 私は、EPA のモデルもあれですけども、もっと古いときの計算をしたことがございます。実際に EPA でもそうなんですけども、計算とともに実験の値が用量依存的にどういうふうに結果が出ているか。それにばらつきがどれぐらいあるか。それでカーブフィッティングでやる

わけで、それがどんなふうフィットしていて、10%のインシデンスといいますか、発生率の部分はきちんとフィッティングがきれいにいっているかどうかという目視が1つあるんです。そういう1つの一面としては、目視で大体このモデルの数値は信頼できそうだというのが1つです。そういう意味で、ベンチマークドースそのものは、私はとりあえず目視でOKであれば、おおむね信頼できる。

ただ、数値は実は何のモデルを使っても、そんなに大きな値は変わりません。そういう意味で、数値としての信頼性はそれなりにあると思います。ただ、今、お話が出ているLOAELとの関係で、結果として既に基準値が決まっているものを10%付近の違いのためにわざわざ基準値を変える必要があるかどうかという点は、個人的には、その場合はベンチマークドースは参考でこういう値が出ているので、前の基準値は適切であるということでもいいのではないかなと思っています。

○千葉座長 ほかの先生方、いかがでしょうか。

安藤先生、どうぞ。

○安藤専門委員 おおむね専門委員の先生方と同じような意見なんですけど、結局、発がん性の外挿法のときもこういうお話だったと思うんです。発がん性の外挿ということにもいろいろな提案がなされた。その中でマルチステージモデルということが大体集約されてきたということになります。

つまり、1つの考え方を定着させるには、いろいろな提案があって、最終的に大体このぐらいかなという実験との組み合わせでなってくるということでもあります。

このベンチマークドースもそういうことからしますと、まさに開発中であり、それとのフィッティングがどうかという段階であるということからすると、やはりここはたまたま同じような値だったということでもありますけれども、基本的には従来の考え方をメインとして、それにいろいろなBMDの考え方をどんどん足して行って、最終的にそちらに移行できれば理想であると思います。

○千葉座長 ありがとうございます。ほかに先生方、御意見ございますか。

小泉委員、どうぞ。

○小泉委員 1つは、このベンチマークを出した実験と、こちらのLOAELから出した実験は同じですか。同じデータを使って計算されているんですか。

○平原評価専門官 はい。

○小泉委員 もう一つ、8ページにあるんですが、ラットの52週間慢性毒性で、更に低い濃度で尿中NAGの上昇とありまして、4.4ミリというのが出ているんですが、これは毒性と見ないで捨てたということなんでしょうか。

○千葉座長 どちらの資料ですか。クロロホルムですか。

○小泉委員 ブロモジクロロメタンの8ページです。

こちらは 6.1 を使われていますね。尿中 NAG の上昇というのは、全投与群で出ていて、これ以上で出ているということは、いわゆる毒性の所見として見るべきかなと思うんですが、その場合は 4.4 という値が出ているんですが、これはどういうふうに解釈されたのか教えてください。

○平原評価専門官 この 4.4 ですけれども、22 ページの 24 行目に記載されており、小打ち合わせのとき、これについて 4.4 の低い値が出ているなという話が出てきました。

そこで原著をさかのぼって見てみましたところ、25 行目から、エンドポイントを決めるバイオマーカーと書いていますが、決め手となる文献としては少し弱いかなという判断があつて、除いたという議論がありました。

○千葉座長 よろしいですか。

○小泉委員 もう一点は、LOAEL を使うときに、今までは大体 10 倍かけていますが、先ほど専門委員の先生が言われたことでは、その程度によって 5 にしたり、10 にしたりと言われていましたが、この場合が 10 というのが適切なのでしょうか。

○千葉座長 クロロホルムの方ですか。

○小泉委員 同じプロモジクロロメタンの方です。

LOAEL で 10 としていますね。LOAEL から TDI を出すときに、先ほど、やはり毒性の程度によって違うのではないかと思いました。ちょっと見てみると、比重量の増加、脂肪変性と書いてあるんですが、これは 10 にするレベルだということですか。

○広瀬専門委員 それは上の用量が何例出ている、LOAEL の用量で何例出ているという用量反応を見て、10 か 3 かというのは、従来、多分トキシコロジストの人たちの経験的なところで不確実係数は決まっていたと思うんですけれども、この場合は、それを実際にモデルでフィッティングさせると、大体 10 分の 1 ぐらいのところ NOAEL になりそうだなというのがあるので、そういう意味では逆ですね。10 を確認できたということだと思います。

○小泉委員 わかりました。

○千葉座長 よろしいでしょうか。

○小泉委員 はい。

○千葉座長 そうしますと、この委員会として TDI を設定するのは、現在のベンチマークドースモデルの状況なども勘案して、従来どおりの方法で行い、ベンチマークドースはサポート的に使うということでよろしいですか。いかがでしょうか。

○広瀬専門委員 それだと、いつまで経ってもベンチマークドースが使えないので、やはりケース・バイ・ケースだと思います。今回の場合は、長谷川専門委員が言うように、既に過去に基準値が LOAEL を 10 にしたときの TDI とか水質基準は決まっているので、それを 10% 変えるためだけ

のベンチマークドースを使うのはどうかという意見だと思うので、それは多分そうだと思います。

ただ、明らかに 10 はちょっと過小値というか、過大評価ということで、ベンチマークドースを使うと、例えば 3 ぐらいで済みそうだといったときに、3 を使うのではなくて、やはりそこはベンチマークドースでやった方が論理的に適切になるのではないかということは考えられます。

○千葉座長 その化合物によって状況判断で、今までどおりであればそれでよくて、ベンチマークドースはサポート的に使う。

それから、場合によっては、ベンチマークドースを主として使う。化合物と研究の状況あるいは毒性の状況によるという判断でよろしいですか。

○広瀬専門委員 はい。

○千葉座長 安藤先生は、それでよろしいですか。

○安藤専門委員 若干微妙な言い回しなので、何ともお答えしづらいんですが、結局、従来法とベンチマークドースという新しい方法をやりました。これは極めて似ていました。それで並行的に考えてもいいんですが、ベンチマークドースをとるほどの明確な根拠というのは、根拠がないという言い方もおかしいんですが、つまり従来法で十分事足りる。つまり、ベンチマークドースに切り替えるほどの根拠はない。したがって、従来法でいっていいだろうという考え方ではいかがでしょうか。

ですから、サポートというのはちょっとおかしい。何か違っていて、この場合はサポートかもしれないですけども、基本的に新しい考え方というのは、とにかくいくんですよと。いくんですけども、今回評価してみると、十分こちらで対応できるんですということで、今回はこれをやめましょうという考え方でいいのかなと思いました。

○千葉座長 渋谷先生、いかがですか。

○渋谷専門委員 私も長谷川専門委員がおっしゃったように、まずカーブフィットを見てみて、かなりぴったり終えるようなカーブが存在するのであれば、そのときには BMD 法を採用する形があってもいいのかなと、私は個人的に思います。

○千葉座長 長谷川先生、どうぞ。

○長谷川専門委員 もう一点、新規のデータを評価する場合は、私はベンチマークドースを適応していいのではないかと思います。既に評価が固まっているものについては、無理やり同じような値を出すのにベンチマークで TDI を変えましたという形をとる必要はないのではないかと思います。

○千葉座長 わかりました。

やはり新しい方法を全く取り入れていないわけではないということは必要だと思うんですね。食

品安全委員会はそういうものに目を向けていないと思われては困りますから、やはりその点はそういう新しい方法も考えつつということは、やはり表現として入れておいた方がいいと思うので、従来法で行った場合にも、やはりベンチマークドースだとこのぐらいに近似するという表現は必要かなと思いますが、今までの皆さんの御意見から、やはり物質によって多少従来どおりがいい、ベンチマークドースがいい、新規に出てきたものを評価する場合には、ベンチマークドース主体で、従来法は参考程度でよろしいという考え方でよろしいですか。

○小泉委員 それでいいと思いますけれども、先ほど言われたように、BMDの使い方のガイドラインが出ているんですね。これも一応ガイドライン的に書かれていますが、少しその辺をよく勉強して、皆さんで検討して、今後を決めた方がいいのではないかと思います。

○千葉座長 ありがとうございます。それでは、次に進みます。

クロロホルムのところで、発がん性が1~10となっているんですが、これはどうでしょうか。1~10のままでは、ちょっと困るのではないかなと思うんですが、何か御意見はありませんか。いかがでしょうか。

クロロホルムの発がん性について、不確実係数1~10となっています。御意見をいただきたいと思います。

○広瀬専門委員 この1~10は、以前に参考資料2で決めたときに、発がん性のポテンシャルとして1~10とした。これは実は、発がんの程度とかを考慮して、あるいは人への外挿性というものを考慮して、10がいいか、あるいは1というのは、多分そういう発がんの係数として必要ない。単純にNOAELなりからTDIを検出することもあり得るという意味で、1~10の幅をとって、これは機械的に評価手順を当てはめた結果としてなっています。

そういう意味では、評価書の中では、安全側を評価したという意味で、この場合は、例えば10を使用したとしてもという言い方にした方がいいのかもしれないね。

○千葉座長 事務局、それでよろしいですか。

○平原評価専門官 はい。

○千葉座長 では、そういうことにします。

そうしますと、クロロホルムとプロモジクロロメタンについては、資料2と3の健康影響評価の結論ですね。細かい字句の表現は、事務局へ直接おっしゃっていただくこととして、この2つの化合物については、今、お話ししたような内容で評価書(案)を幹事会に報告するという方向にもって行ってよろしいですか。

○長谷川専門委員 ちょっと1つだけ。

資料1の2つ目の「ヒトへの発がん性」というカラムがありますが、ここでクロロホルムとプロ

モジクロロメタンの表現が「可能性あり」と「可能性否定できない」と、違う表現をとっております。どちらも 2B として、単純にヒトへの発がんの可能性だけを評価するのであれば、一応 2B ですので「可能性あり」と記載しなければならないのではないかと思います。

ただ、この前提に飲料水とか、清涼飲料水から摂取したということを前提にすると、確かに書きぶりが変わっても不思議ではないと思います。

ここの部分の記載は、どういう基準になっているのかということを知りたいです。

○千葉座長 事務局の方でお答えいただけますか。

○平原評価専門官 ヒトへの発がん性ということで、清涼飲料水を対象として見たときということで、若干ニュアンスを変えております。

○長谷川専門委員 もしそうだとすれば、プロモジクロロメタンは発がん性の可能性は非常に低いという表現になって、「可能性を否定できない」というのは、可能性があるということになるのではないのでしょうか。

○関谷評価課長補佐 プロモジクロロメタンの評価書(案)の 22 ページの 13 行目です。ここに本文上でも「可能性は否定できない」ということで書かせていただいています、そこの記載の整合性もあるのかもしれないです。

○千葉座長 わかりました。

やはり資料 1 の表を見ますと「可能性を否定できない」というのはどうなんだろうと疑問に思う人も出てくるのではないかなと思いますけれども、こういう表現は普通使うんですか。

○渋谷専門委員 この評価書の表現は、全部を受けて可能性は低いと考えられるが、発がんの可能性は否定できないという言い方で、これでは意味は通るんですけども、可能性が否定できないという言葉だけを切り取ってしまうと、発がん性があるのではないかという意味の方にいってしまうんだと思います。ですから「可能性は低い」とか、そういう言い方に変えられれば変えた方がいいのではないのでしょうか。

○千葉座長 事務局、よろしいですか。

○平原評価専門官 はい。

○千葉座長 安藤先生、どうぞ。

○安藤専門委員 最初に長谷川先生がおっしゃった立ち位置が私もちょっと気になっていて、ただ、蒸し返しになるので、今までずっと黙っていました。

クロロホルムの場合は 27 ページの十何行目ぐらいから、プロモジクロロメタンの場合は 22 ページのところにあるんですが、結局文章の書きぶりを考えてみますと、in vivo の実験では、がんがありましたという報告がなされている。これはプロモジクロロメタンも同じようなんですね。その

後、今度 IARC はどうなっているかというのは、2B だと言っている。その後どう書いてあるかという、クロロホルムの場合は、疫学の情報を持ってきている。つまり、疫学で云々ということで、最終的に可能性がある物質だと言っている。ブロムジクロロメタンの場合は、そこで可能性は低いと言っている。ですので、ここはちょっと修文しないとイケないなという気もいたしました。

もう一つ、いわゆるクロロホルムの疫学調査といますのは、疫学調査というのは、結局疫学調査ですから、実はいろんなものが入っていて、別にクロロホルムだけを飲んでる人の疫学データだけを言っているわけではない。ということからすると、この整合性をとらなければいけないなという気がいたしました。

○千葉座長 それでは、その辺を修文していただきまして、幹事会に報告するというところでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○千葉座長 では、2物質はそういうことにして、次に進めさせていただきます。

その次は、資料4のジブロモクロロメタンと資料5のプロモホルムです。これは2つ一緒でよろしいですか。お願いします。

○平原評価専門官 資料4、ジブロモクロロメタンの13ページを御覧ください。それと、先ほどの資料1の4物質の評価の流れも併せて御覧ください。

このところで、先ほどお話ししましたように、非発がん物質ということで、13ページの一番下に、各種毒性試験において、最も低い用量で影響が認められた指標は、マウスの2世代繁殖飲水投与による肝臓病変の増加及び一腹の胎児数の減少が得られた17mg/kg体重/日でした。これにつきまして、この報告書内容が査読されていない内容ということから、TDIの設定根拠とするのは不適切と考えまして、その次に低いラットを用いた90日間強制経口投与における肝臓の病理学的損傷として、NOAELを21.4から亜急性を考慮しまして、TDIを21.4μg/kg体重/日と設定しております。

プロモホルムにつきましては、資料5の同じく14ページを御覧ください。

これにつきましても、8行目からですが、実験動物において一番低い用量で影響が認められた指標は、マウスとラットの52週間飲水投与をした試験の尿タンパクの上昇で、LOAELが8.3及び6.2mgでした。これにつきましても、報告書が簡易な報告で、詳細内容が記載されていなかったということで、次のラットを用いた90日間強制経口投与の影響を用いて、TDIを17.9μgと設定しております。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。この2つの物質については、非発がん性物質として評価し

ていますけれども、それでよろしいでしょうか。御意見はありますか。

プロモホルムの方ですけれども、マウスよりもむしろラットの雌雄で大腸に腫瘍様ポリープと腺がんが誘発されているが、まれであるということが記載されていますけれども、認められていることは認められている。それを発がんなしという判断でよろしいのでしょうか。プロモホルムの書き方を変えた方がいいのかどうかということですね。

○平原評価専門官 今のところは、プロモホルムの13ページの18～20行目までです。

○千葉座長 御意見はありませんか。

遺伝毒性については、プロモホルムは7ページからになりますね。いかがでしょうか。

○太田専門委員 これも先ほどと同じ1つだけ陽性の報告がありますけれども、それ以外に複数の試験で *in vivo* 試験がみんな陰性になっておりますので、遺伝毒性はないと思います。ただ、*in vitro* で多少 DNA との反応性がありますので、ここでは判断できないとしておりますけれども、印象としては、ないであろうと思っております。

○千葉座長 ほかに御意見はいかがでしょうか。

渋谷先生、どうぞ。

○渋谷専門委員 発がん性に関してですけれども、確かに大腸の腺腫瘍ポリープと腺がんが雌の方で明らかに増えている感じがします。

雄の方は、書きぶりでは高用量群で多分動物が死んでしまったので、そんなに増えていないんだろうという言い方です。ですから、50分の8といったら、有意差はないんですね。

このデータからいたしますと、これは珍しい腫瘍ですので、大腸に対する発がん性はあるという考え方をした方が正しいかと思います。ただ、細かいデータを見ていないので、雄の生存率がどのくらい落ちているかとか、そういうものを見ていないので、雄で落ちている原因がはっきりしていません。

○千葉座長 そうすると、プロモホルムの方は、非発がん性物質として、今、TDI を求めてありますけれども、これをクロロホルムやプロモジクロロメタンと同じような TDI を設定した方がいいということになりますか。

長谷川先生、どうぞ。

○長谷川専門委員 中身の精査ができていなくてあれなんです、一応 IARC の評価では3になっていますので、専門家がじっくりと時間をかけて評価した結果だろうと思います。1回それに目を通してからでないといけないと思います。

○千葉座長 プロモホルムの方は、もう一度見なおすということですが、書きぶりを変えることでいいのではないかという気がしますが、いかがでしょうか。ちょっとオリジナルのレポートを当た

る必要があるかもしれませんがね。

○平原評価専門官 IARC の評価は、概略的に 9 ページです。

詳細には書いていないですが、18 行目ではグループ 3 としており、動物実験の限られた証拠ということで、ここに雌雄のマウス、ラットを用いて、プロモホルムの 2 年間強制経口投与による発がん性試験において、雌雄ラットの大腸に腺腫様ポリープ、腺がんを誘導したが、マウスに腫瘍発生率の増加をもたらさなかった。腹腔内投与によるスクリーニング試験では、A 系統マウスの中用量群の肺腫瘍数の平均にわずかな増加が認められたという概要は書かれておりますが、これから御判断できればですが、もしできなければ、内容を精査していただいて、また書きぶり等を変更するのであれば、事務局の方で先生方と相談しながらしたいと思います。

○千葉座長 では、この点に関しては、直接事務局の方に御意見を寄せていただくということで、現在のところは保留にしておきたいと思います。

それは、プロモホルムですね。ジブromoklorometanの方は非発がん性で、このままでよろしいでしょうか。

いかがですか。特に御意見がないようでしたら、ジブromoklorometanの方は、この評価書案の健康影響評価のところを幹事会の方に報告するというので、プロモホルムについては、直接事務局の方へ御意見を寄せていただくということで、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○千葉座長 そうしますと、あとは総トリハロメタンの問題が残っています。それでは、総トリハロメタンについての説明を事務局の方からお願いします。

○平原評価専門官 資料 6 を御覧ください。5 行目から読ませていただきます。

トリハロメタンは、メタンの 3 つの水素原子がハロゲンで置換された化合物を示すが、ここで総トリハロメタンとは、クロロホルム、ブromojiklorometan、ジブromoklorometan及びブromoholmの 4 物質の総称として用いている。

総トリハロメタンとしての疫学研究の報告はあるが、用量反応関係が明らかではなく、総トリハロメタンの TDI を設定できるような毒性知見は見当たらない。また、総トリハロメタンの毒性は、それぞれのトリハロメタンの単純な総和として考えることは難しい。更に、トリハロメタンが 2 種以上存在する場合には、相乗作用があるとの明らかな証拠はない。

よって、総トリハロメタンとしての TDI は設定できないというのが、小打ち合わせでの結論としております。

下の参考のところですが、総トリハロメタンの基準としては、我が国の水道水の水質基準では 0.1 とされており、WHO では、下にありますように、4 物質の各検出値と、ガイドライン値の比の和

が1を超えないことというものが推奨されています。WHOのガイドラインの第3版では、それぞれの検出値をその基準値で割ったものを足したものが1を超えないようにということにされています。

第3版の一次追補においても、管理的な話がかかれており、例えば30行目ですけれども、飲料水中のトリハロメタン濃度をできる限り低く維持することが推奨されるということで、微生物に関するガイドラインを優先するのか、それともクロロホルムのような消毒副生成物に関するガイドラインを優先するのかを選択する必要がある場合、常に微生物学的な質を優先しなければならないことに注意すべきである。それで、消毒効果について妥協すべきではないというふうに、消毒効果の重要性の方を見ないと、ということを書いております。

我が国の水質基準の見直しでは0.1ということです。総トリハロメタンとして書かれています。

結論としてこの書きぶりも含めてですが、今回の総トリハロメタンのTDIは設定できないという結論にしておりますが、その辺り、先生方の御意見をよろしくお願いします。

○千葉座長 これは清涼飲料水で水道水ではないので、ちょっと考え方が違ってくると思うんですけれども、総トリハロメタンについては、TDIを設定できないということによろしいでしょうか。御意見はありませんか。

それでしたら、水道水の方の基準を0.1mg/Lという設定をした根拠について、安藤先生、説明していただけますか。難しいですか。

○安藤専門委員 大分古い話なので、ちょっと思い出せませんが、一番高いのは、当時クロロホルムは0.1だったかなという気もいたします。

もう一つ当時の考え方というのは、いわゆるメタボリズム、つまりハロゲンが3つあって、水素が1個という化合物を1つのくくりとして考えたということからすると、トータルという考え方でいいのではないか。一番高いものを0.1と、そういう考え方だったかなと、そういうふうに思います。

ついでに申し上げますと、今回のWHOの、要するに絶対数1という考え方をどう考えるかというお話をついでに付け加えますと、やはりこういうようなトリハロメタンというものを、一つに考えざるを得ないということがある。なぜならば、清涼飲料水もそうですが、消毒するということがある。消毒するということは塩素であるということ。塩素であるということは、この4つがどういう割合で入ってくるかわからないということになります。そうしますと、やはりトータルとして考えるという考え方がどうしても出てくるということになる。

ところが、先ほどから議論しておりますように、TDIというのはそれぞれ違うということになる。

さて、そこで何を考えるかという、私はここに書いていない部分があるんですが、いわゆる本

来は mol でやるべきだろう。なぜならば、クロロホルムの場合は分子量が 119、ブロモジクロロメタンは 163、ジブロモクロロメタンは 208 ぐらい、ブロモホルムは二百五十幾つ、そうすると、クロロホルムとブロモホルムは倍の量が違う。ですから、本当は mol に換算してやる話なんです。

ところが、WHO の第 3 版の案というのは、結局そういうことになってしまう。つまり、ガイドラインに対する実際に検体の中にあつた濃度でやりますので、絶対数になりますが、それは結局 mol と同じようなことになりますので、私は WHO の考え方はいいと思います。

ということからすると、資料 6 の総トリハロメタンは、どう考えますかということについては、実際に我々は、食品安全委員会で議論しているのは、それぞれの化合物に対する TDI を設定するというのでやってきているわけですから、それからすると、明確な TDI というのは設定できないという考え方でいいのではないかと私は思っております。

○千葉座長 ありがとうございます。ほかに御意見はいかがでしょうか。

ダイオキシンなんかですと、異性体がたくさんあつて、一番毒性の高いもの 2378 でしたか、それに合わせて、それに対して幾つというような考え方をしますけれども、トリハロメタンも一番毒性の高いものに対して幾つという表現をできるかとは思いますが、そこまでは考えなくてもいいのかなという気もいたします。ただ、分子量が非常に違うということは考慮に入れないといけません。

○安藤専門委員 ダイオキシンの場合は、明確に非常に高い毒性というものがあつて、もう一つは代謝系も含めて、ほぼ同じような挙動を体内で示す。そういうことからして、当然毒性の透過値というものを設定してできるということだと思ふんです。

この場合は、べらぼうに高い数値がありませんし、その必要はないかなと思つていること。

もう一つは、ダイオキシンの場合は、実際に化合物がコプラナ PCB まで入れると、何百という数字になつてしまつて、コントロールできない数字になつてしまうということからすると、そういう考え方が出てきたということであつて、これとはちょっと違うかなと思つます。

○千葉座長 わかりました。そうしますと、総トリハロメタンは設定できないということで、それはそれでいいんですけれども、何か附帯事項というのを付ける必要はあるでしょうか。

例えば、実現可能な適正に管理することとか、できるだけ低くすることとか、そういう附帯事項は必要でしょうか。設定できないだけでよろしいでしょうか。

どうぞ。

○広瀬専門委員 今の附帯事項については、どういうふうな、総トリハロメタンの諮問が来ているかによるのではないかと、一つは思ふんです。それは関係ないんですけれども、あとは、先ほどのダイオキシンとの類似については、ダイオキシンについてはメカニズムも同じだという仮定の下で

つくっていますので、これは既に発がん性あり、なしというのが出ている以上、メカニズムが違うことは当然ですが、生物から見ると、走化性を単純にすることは、まず、不可能です。

あとは、WHO のガイドラインでも水道でもトリハロメタンとしての TDI は設定していません。総和を 0.1 にするか、比率の和を 1 以下にするかしかしていないので、もともとどの機関でもトリハロメタンの TDI を設定していないと思います。

○千葉座長 これは、清涼飲料水だけしますので、TDI は設定できないということで、あとは附帯事項を書くのであれば、書きぶりですが、それは事務局一任ということで、幹事会の方で上げていただくかと思えますけれども、それでよろしいですか。事務局の方、何か御意見がありましたら、どうぞ。

○平原評価専門官 附帯事項にするかどうかですけれども、総トリハロメタンとしての TDI は設定できないだけで返すというのもどうかと思えますので、例えば 30 行目、WHO の第 3 版の 1 次追補とかでは、飲料水のトリハロメタン濃度をできるだけ低く維持することが推奨されるということも書かれておりますので、そういうような内容を少し入れるということについては、先生方に了解が得られれば、このような内容を入れようと思えますが、入れるということでもよろしいでしょうか。

○千葉座長 いかがですか。事務局案でよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○千葉座長 では、そうさせていただきます。事務局の方、よろしくお願いいたします。

そうすると、トリハロメタンはそれで解決ということですね。まだ時間がかかりますので、何か特に説明とかございますか。

○北條評価課長 本日の議論を確認させていただきたいのですが、まず、前半の方のクロロホルムと、ブロモジクロロメタンについてでございますが、特に BMD の用い方について、少し御議論いただいたんですが、今日の結論は、両者とも従来法の LOAEL をベースにした値をもって TDI として設定して、BMD は要するに値として示しながら近いので、妥当であるといったようなサポート的に使うということでもよろしかったでしょうか。

○千葉座長 それでよろしいですね。

○北條評価課長 ということは、クロロホルムの TDI というのは $12.9 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、ブロモジクロロメタンについて言いますと、 $6.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日ということでもよろしいということですね。

それと、小泉先生の御指摘で、今日お示しております参考資料 1、これについて一つのルールとして、一応この部会の方で、本日の議論を踏まえて整理した上でルール化する。それをもって上の幹事会の方に上げていくという御指摘のように思いましたが、それでよろしいでしょうか。

○小泉委員 ケース・バイ・ケースよりは、しっかりとガイドラインを見て考えていった方がいい

と思います。諸外国も使い始めています。我々汚染物質の方も使っておりますので、是非ともそうしていただきたいと思います。

○北條評価課長 そうしましたら、本日の部会での議論を踏まえて、一応事務局の方で案をつくりますので、それについて各委員と座長の方に確認をいただいた上でルールとして上げていくという手続でよろしいですか。

○千葉座長 お願いいたします。

○北條評価課長 3つ目でございます。プロモホルムについては、これが非発がん物質であるのか、発がん性あり、可能性のありという物質なのかということが、結論がちょっと出ておりませんが、このものの取扱いはいかがしたものでしょうか。

○千葉座長 御意見をいただきますか。

○渋谷専門委員 IRCではグループ3で、EPAではB2ですね、ヒトに対して、恐らく発がん性ありということで、意見が分かれているので、今、マウスでは出ていなくて、ラットだけで出ている。発生頻度もそんなに高いわけではないので、今、統計的な有意性と、実際にこの試験を行ったNTPがどのように判断しているかというのを少し勘案してみてもいいかと思っております。

○千葉座長 よろしいですか。

○北條評価課長 そうしますと、プロモホルムは引き続き部会で継続審議ということになりますか。

○千葉座長 そうなりますね。時間的な問題もありますけれども、部会で引き続きにした方がよろしいですか。

○北條評価課長 はい。

○千葉座長 そうしますと、クロロホルムとプロモジクロロメタンとジブロモクロロメタンを次回の幹事会上げていただくということになります。

○平原評価専門官 4物質でまとめた方がいいと思いますが。

○千葉座長 総トリハロメタンがありますからね。そうすると、今度の幹事会は見送りにしてということになりますか、今度の幹事会は、たしか4月7日ですね。それまでに、ちょっと時間的に無理ですか。

○北條評価課長 平原さん、よろしいですか。

○平原評価専門官 もし可能であれば先生方に、プロモホルムの内容を御確認いただいて、発がんになるか非発がんになるかを見ていただき、その内容をメールで先生方に御確認いただいて、座長にも確認いただいて、案がよければ、幹事会に長谷川先生と千葉先生が代表で出席していただきますので、そちらの方で御確認いただくということでもよければ、そうさせていただきたいと思っておりますけれども。

○千葉座長 各委員の先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。では、可能であれば、4つをそろえて、次の幹事会にかけるということで、前もってメールなどで交換して、もう一度この委員会にかけた方がよろしければ、4つとも幹事会へ上げるのは見送りにすると、そういうことでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○千葉座長 では、メールをお待ちしています。

そうしますと、この4物質につきましては、これでよろしいですか。何か特に説明とか、質問とかございますか。

よろしければ、本日の議題の2です。その他ですが、何か事務局の方でございますか。

○平原評価専門官 特にございません。トリハロメタン関係ですが、今日は最初の体内動態、代謝については、こちらの方からは説明をしておりますけれども、事前に先生の方で御確認いただいております。また、内容を見ていただいて、修文するところ等がございましたら、併せてご意見をいただけますでしょうか。修文したいと思います。よろしく願いいたします。

○千葉座長 では、委員の皆さん、是非よろしく願いいたします。

ほかになければ、本日の審議はこれで終了にしたいと思います。次回は、清涼飲料水部会ですけれども、打ち合わせの審議状況を見て、事務局の方に日程調整をしていただいてということにしたいと思いますが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○千葉座長 では、本日の部会はこれで閉会にいたします。皆さん、どうも御協力ありがとうございました。